

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 06306250 A

(43) Date of publication of application: 01.11.94

(51) Int. Cl

C08L 33/14
A61K 47/30
C08K 5/09
C08K 5/13
C08K 5/42

(21) Application number: 05101247

(71) Applicant: HOYA CORP

(22) Date of filing: 27.04.93

(72) Inventor: IMAFUKU HAJIME
IWAMOTO EIJIU

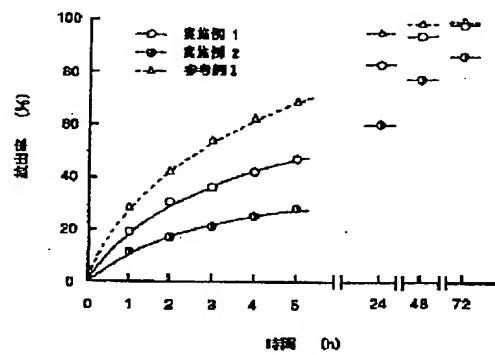
(54) POLYMER GEL CONTAINING WORKING
SUBSTANCE

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a polymer gel containing an active substance having anionic functional group, firmly holding the active substance in the gel and capable of exhibiting remarkable sustained release effect and easily moldable to a desired form.

CONSTITUTION: The polymer gel containing an active substance having anionic substituent is produced by adsorbing and holding the active substance in a copolymer gel produced by copolymerizing a monomer mixture at least containing (A) a (meth)acrylate containing one or more hydroxyl groups and having hydrocarbon group optionally containing ether bond in the chain, (B) a (meth)acrylate having alkyl group or fluorinated alkyl group and (C) a monomer having a quaternary ammonium salt on the side chain.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-306250

(43)公開日 平成6年(1994)11月1日

(51)Int.Cl.⁵
C 08 L 33/14
A 61 K 47/30
C 08 K 5/09
5/13
5/42
識別記号 LHW
F 7433-4C
LHY
7242-4J

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 12 頁)

(21)出願番号 特願平5-101247

(22)出願日 平成5年(1993)4月27日

(71)出願人 000113263

ホーヤ株式会社

東京都新宿区中落合2丁目7番5号

(72)発明者 今福 元

東京都新宿区中落合2丁目7番5号 ホーヤ株式会社内

(72)発明者 岩本 英壽

東京都新宿区中落合2丁目7番5号 ホーヤ株式会社内

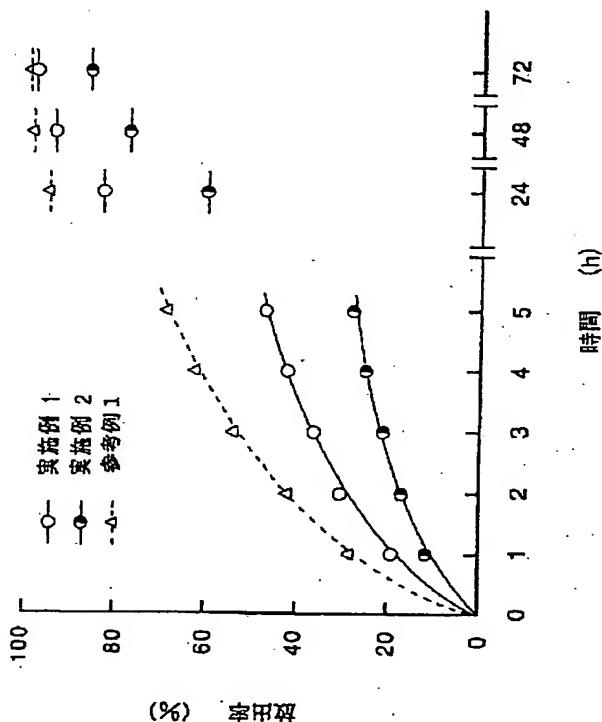
(74)代理人 弁理士 中村 静男 (外1名)

(54)【発明の名称】作用物質含有高分子ゲル

(57)【要約】

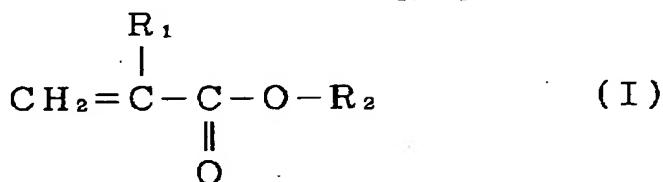
【目的】アノン性官能基を有する作用物質を内部に強く保持して、顕著な徐放性効果を奏することが可能であり、かつ、所望する形状に極めて容易に成形することが可能な作用物質含有高分子ゲルを提供する。

【構成】水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有(メタ)アクリレートと、アルキル基またはフッ化アルキル基を有する(メタ)アクリレートと、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとを、少なくとも含有するモノマー混合物を共重合して得られる共重合体ゲル中に、アノン性置換基を有する作用物質を吸着保持させたことを特徴とする作用物質含有高分子ゲル。



【特許請求の範囲】

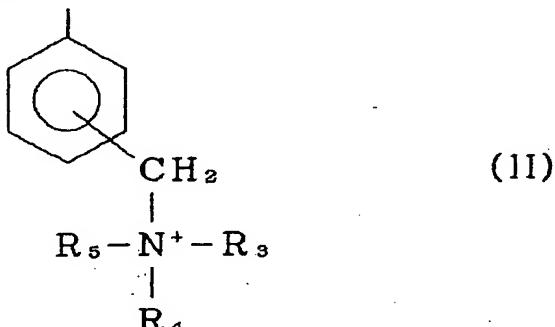
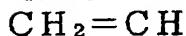
【請求項1】 水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有(メタ)アクリレートと、アルキル基またはフッ化アルキル基を有する(メタ)アクリレートと、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとを、少なくとも含有するモノマー混合物を共重合して得られる共重合体ゲル中に、アニオン性置換基を有する作用物質を吸着保持させたことを特徴とする作用物質含有高分子ゲル。



[式中、R₁はメチル基または水素原子、R₂は水素原子、C₁～C₁₂アルキル基またはフッ素原子で置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキル基である。]

【請求項4】 四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーが、下記の一般式(I)で示されるビニルベンジルトリアルキルアンモニウム塩である、請求項1に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【化2】



[式中、Xはメチル基または水素原子、R₆はC₅～C₁₂アルキル基、R₇及びR₈は同一若しくは異なるC₁～C₂アルキル基であるか又は、R₆、R₇及びR₈は同一若しくは異なるC₁～C₄アルキル基である。]

【請求項6】 アニオン性置換基を有する作用物質が、分子内にカルボン酸基、スルホン酸基、フェノール性ヒドロキシ基、及びこれらの塩構造を有する置換基からなる群より選択される少なくとも1種のアニオン性置換基を有する有機化合物である、請求項1に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【請求項2】 水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有(メタ)アクリレートが、2-ヒドロキシエチルメタクリレートである請求項1に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【請求項3】 アルキル基またはフッ化アルキル基を有するモノマーが、下記の一般式(I)で示される(メタ)アクリレートである請求項1に記載の作用物質含有高分子ゲル。

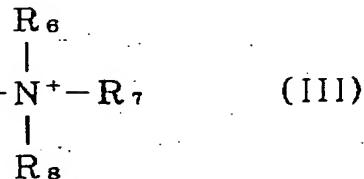
【化1】



[式中、R₃はC₅～C₁₂アルキル基、R₄及びR₅は同一若しくは異なるC₁～C₂アルキル基であるか又は、R₃、R₄及びR₅は同一若しくは異なるC₁～C₄アルキル基である。]

【請求項5】 四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーが、下記の一般式(III)で示されるエチル(メタ)アクリレートである、請求項1に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【化3】



【請求項7】 前記モノマー混合物が、さらに少なくとも1種の架橋性モノマーを含有する、請求項1に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【請求項8】 眼用装着物として用いられる、請求項1～7のいずれか一項に記載の作用物質含有高分子ゲル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、作用物質含有高分子ゲルに関するものであり、特に薬物送達システム(DDS)に有用な作用物質含有高分子ゲルに関する。本発明

の作用物質含有高分子ゲルは、例えば、ソフトコンタクトレンズや眼粘膜適用のDDS（例えは製品名：オキサート、藤沢薬品工業社製）等に好ましく用いることができる。

【0002】

【従来の技術】三次元網目構造を有する高分子を水系の溶媒で膨潤したハイドロゲルは、生体系と類似の弾力性を有することから、医用材料としての応用開発がさかんに行われてきた。その代表例は、ポリヒドロキシエチルメタクリレート等を主材としたソフトコンタクトレンズであり、生体類似の弾力性により、きわめて優れた装用感を与える。

【0003】一方、薬物の生体内動態を考慮した上で最適な投与量および投与方法を実現する薬物送達システム（DDS）の概念は1970年頃より出現し、近年、広範囲な分野でより高機能なDDSへの研究開発が進められている。

【0004】この種の薬物放出を制御するものとしては特開昭52-56148号公報に記載されたものがある。即ち、水溶液状または水で膨潤した状態のポリビニルアルコール（以下、PVAという）あるいは予め調製した架橋化PVAの含水ゲルを、塩の形のカルボキシル基、塩の形のスルホン酸基、塩の形のリン酸基、第四アンモニウム塩の基などの電解性基、又はアミノ基、カルボニル基、スルホン基、ニトロ基などの極性基をもつラジカル重合性単量体の存在下で活性線照射処理して、電解性基または極性基をもつ単量体をグラフト重合したPVAの含水ゲルを形成させたのち、これに薬物などの作用物質を含浸させることにより、作用物質含有高分子ゲルを得るものである。これは架橋化したPVAの網目構造中に作用物質を取り込むとともに、架橋化したPVAに電解性基又は極性基を導入することにより、PVA分子の電解性基又は極性基と作用物質中の官能基との間で弱い結合を形成させて作用物質の放出を遅らせようとしたものである。

【0005】しかしながら、上述の作用物質含有高分子ゲルでは、母材であるPVAの架橋のための活性線として極めて特殊なγ線が用いられているが、通常の高分子ゲルの製造方法における架橋手段としては一般的なものではない。その上、前記作用物質含有高分子ゲルでは、作用物質の放出速度を遅くするためにγ線照射量を高く設定する必要があるが、それによる架橋密度の増加及び副反応の発生等のため前記高分子ゲルは材料としての機械的強度の低下が生じやすく、良好な強度を保持しつつ良好な徐放性を得ることは困難であった。

【0006】こうした問題点を解決する手段として本発明者らが行なった特願平4-293362号明細書に開示した発明がある。即ち、2-ヒドロキシエチルメタクリレートおよび四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーからなるハイドロゲルを作製した後、このハイドロ

ゲル内部にアニオン性基を有する作用物質を強く保持させ、作用物質含有高分子ゲルを得るものである。これは、母材である2-ヒドロキシエチルメタクリレートが機械的強度および加工性に優れており、良好な強度を持つハイドロゲルを作製できるとともに、ハイドロゲル中に存在するアンモニウム基と作用物質中のアニオン性基との静電的な相互作用による結合を形成させて作用物質の放出を遅らせ、作用物質の徐放性を付与しようとしたものである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、本発明者が行なった特願平4-293362号明細書に開示した発明に更なる改良を加えるためになされたものである。本発明の目的は、ハイドロゲルの膨潤率および含水率を調節することにより、より良好な徐放性効果を奏することが可能であり、かつ、所望する形状に極めて容易に成形することが可能な作用物質含有高分子ゲルを提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記目的を達成するためになされたものであり、水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有（メタ）アクリレートと、アルキル基またはフッ化アルキル基を有する（メタ）アクリレートと、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとを、少なくとも含有するモノマー混合物を共重合して得られる共重合体ゲル中に、アニオン性置換基を有する作用物質を吸着保持させたことを特徴とする作用物質含有高分子ゲルである。

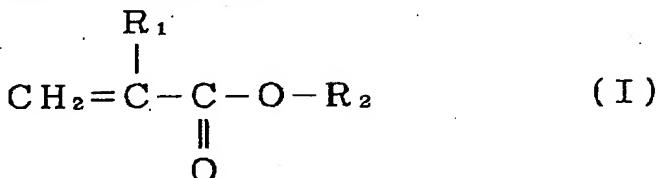
【0009】以下、本発明を具体的に説明する。本発明の作用物質含有高分子ゲルは、共重合体ゲル中に作用物質を吸着保持させてなるものであるので、先ず、共重合体ゲルについて説明し、次に作用物質について説明する。

【0010】共重合体ゲル

本発明において共重合体ゲルを構成する第一のモノマー成分である、水酸基を1以上含み、場合により鎖内エーテル結合を有する炭化水素基含有（メタ）アクリレート（以下、H（M）Aという。）としては、例えば、2-ヒドロキシメチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、2、3-ジヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート及び2-ポリエチレングリコールのモノ（メタ）アクリレート等が挙げられるが、これらを2種以上併用することもできる（なお、本明細書において「（メタ）アクリレート」は、アクリレートとメタクリレートの両方を意味する）。このうち、2-ヒドロキシエチルメタクリレート（以下、HEMAといふ。）が好ましい。その理由は、HEMAが加工性に優れ、かつコモノマーとして用いたとき得られるハイドロゲルの含水率の調整が容易となるためである。

【0011】本発明において共重合体ゲルを構成する第二のモノマー成分である、アルキル基またはフッ化アルキル基を有する(メタ)アクリレートは、ハイドロゲルの膨潤率および含水率を調整し、アニオン性置換基を有する作用物質の放出速度を制御する機能を有する。

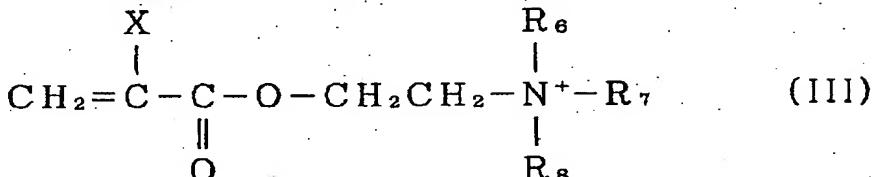
【0012】本発明に用いられるアルキル基またはフッ



【0014】上記一般式(I)において、R₁はメチル基または水素原子、R₂は水素原子、C₁～C₁₂アルキル基またはフッ素原子で置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキル基である。

【0015】一般式(I)で示されるR(M)Aの具体例としては、例えばメタクリル酸、メチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、n-プロピル(メタ)アクリレート、イソブロピル(メタ)アクリレート、n-ブチル(メタ)アクリレート、イソブチル(メタ)アクリレート、t-e-r-t-ブチル(メタ)アクリレート、n-ヘキシル(メタ)アクリレート、n-オクチル(メタ)アクリレート、n-ヘプチル(メタ)アクリレート、n-ノニル(メタ)アクリレート、2,2,2-トリフルオロエチル(メタ)アクリレート、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル(メタ)アクリレート、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル(メタ)アクリレート、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソブロピル(メタ)アクリレート等が挙げられる。

【0016】R(M)Aの添加量は、全モノマーに対し1～30mol%が好ましい。特に好ましくは3～25mol%である。1mol%未満ではR(M)Aの不足により、アニオン性置換基を有する作用物質の放出速度を制御することができず、30mol%を超えるとハイドロゲルの膨潤率および含水率が著しく低下するため、アニオン性置換基を有する作用物質が放出されにくくな



上記一般式(II)および(III)において、R₃及びR₆はC₅～C₁₂アルキル基、R₄、R₅、R₇及びR₈は同一若しくは異なるC₁～C₂アルキル基であるか又は、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈は同一若しくは異なるC₁～C₄アルキル基であり、一般式(III)において、Xはメチル基または水素原子である。すなわち、一般式

化アルキル基を有する(メタ)アクリレート(以下R(M)A)としては、下記一般式(I)で示されるもの等が好ましい。

【0013】

【化4】

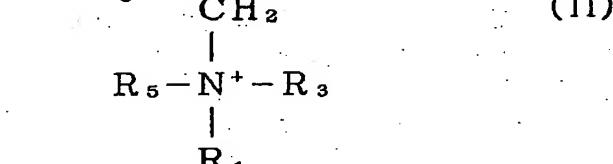
る場合がある。

【0017】本発明において共重合体ゲルを構成する第三のモノマー成分である、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーは、ハイドロゲル中の四級アンモニウムイオンがイオン相互作用によりアニオン性基を有する作用物質を強く保持して顕著な徐放効果を発現させる機能を有する。

【0018】本発明に用いられる四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとしては、下記の一般式(II)で示されるビニルベンジルトリアルキルアンモニウム塩、又は下記の一般式(III)で示されるエチル(メタ)アクリレート等が好ましい。

【0019】

【化5】



【化6】

(II)および(III)中の3個のアルキル基のうち、1個のアルキル基が炭素数5～12個の長鎖アルキル基になると、残りの2個のアルキル基は炭素数は1又は2個の極短鎖アルキル基に限定されるが、3個のアルキル基が全て炭素数4個以下の短鎖アルキル基の場合、これらアルキル基の炭素数は1～4個の範囲とすることができ

る。

【0020】一般式 (II) で示されるビニルベンジルトリアルキルアンモニウム塩としては、例えばビニルベンジルトリメチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、ビニルベンジルトリエチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、ビニルベンジルジメチルエチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、ビニルベンジルジメチルイソプロピルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、ビニルベンジルn-ブチルジメチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、ビニルベンジルジメチルベンチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）等が挙げられる。

【0021】一般式 (III) で示されるエチル（メタ）アクリレートとしては、例えば2-メタクリロキシエチルトリメチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、2-メタクリロキシエチルジメチルエチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、2-メタクリロキシエチルジメチルn-ペンチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、2-アクリロイルエチルトリメチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、2-アクリロイルエチルジメチルエチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、2-アクリロイルエチルトリエチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）、2-アクリロイルエチルジメチルn-ペンチルアンモニウム塩（特にアンモニウムクロライド）等が挙げられる。

【0022】前記H (M) A、R (M) Aおよび四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーの使用量（組成比）は、四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーのモル濃度を [C]、H (M) Aのモル濃度を [H]、R (M) Aのモル濃度を [R]、モノマー組成比 (F) = $([C]) / ([H] + [R] + [C])$ としたとき、 $0.001 \leq F \leq 0.1$ の範囲にあるのが好ましい。特に好ましくは、 $0.005 \leq F \leq 0.05$ である。 0.001 未満では、ハイドロゲル中の [H] および [R] に対する [C] が少ないため、作用物質の保持量が少なくなり、また 0.1 を超えると、得られるハイドロゲルの機械的強度が低下する場合がある。

【0023】本発明においては、共重合体ゲルの構成成分として上記必須成分に加えて架橋性モノマーも使用することができる。架橋性モノマーは、ハイドロゲルの網目構造の形成およびゲルの機械的強度のさらなる向上を目的として使用され、ビスマチレンアクリルアミド、エチレングリコールジメタクリレート（以下EDMAと略記）、2-ヒドロキシ-1,3-ジメタクリロキシプロパン、トリメチロールプロパントリアクリレート等が挙げられる。

【0024】架橋性モノマーの使用量は、全モノマーに対し $0.1 \sim 10\text{mol}\%$ が好ましい。特に好ましく

は、 $0.1 \sim 3\text{mol}\%$ である。 $0.1\text{mol}\%$ 未満では架橋性モノマーの不足により、ハイドロゲルの形状保持性の低下を生じやすく、 $10\text{mol}\%$ を超えると架橋点が多くなるため脆くなり、機械的強度の低下が起こりやすくなるので機械加工が難しくなる場合がある。

【0025】本発明においては、共重合体ゲルの構成成分として、さらに任意成分として親水性モノマーを使用することができる。この親水性モノマーは、得られるハイドロゲルの含水率調整の機能を有しており、また作用物質のハイドロゲルへの吸着量の調整に寄与する場合もある。

【0026】親水性モノマーとしては、生体適合性を有し、かつ H (M) A、R (M) A および四級アンモニウム塩を側鎖に有するモノマーとの相溶性に優れた親水性モノマーであればいかなるものも使用可能であるが、例えば N, N-ジメチルアクリルアミド、N, N-ジメチルメタクリルアミド、ビニルピロリドン等が好ましい。

【0027】作用物質

本発明において上記共重合体ゲル中に吸着保持される作用物質としては、分子構造内にカルボン酸基、スルホン酸基、フェノール性ヒドロキシ基またはこれらの塩構造を有する置換基から選ばれるアニオン性置換基を有するものであれば使用することができるが、作用物質含有高分子ゲルを眼用装着物として用いるときに、好ましい薬理効果を発現するものとしては、例えばプレドニゾロンリン酸ナトリウム、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、デキサメタゾンメタスルホベンゾエート、デキサメタゾン硫酸ナトリウム（副腎皮質ホルモン剤）、スルベニシリンナトリウム、カルベニシリンナトリウム（抗生素）、グリチルリチン酸ジカリウム、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム（非ステロイド系消炎剤）、クロモグリク酸ナトリウム（抗アレルギー剤）、グルタチオン、カタリン（白内障治療剤）、N-アセチルシステイン（角膜治癒促進剤）等があげられる。

【0028】本発明の作用物質含有高分子ゲルは、上述の眼用装着物以外の各種用途にも用いられる。このような用途としては、種々の薬物送達システム（DDS）、殺菌シート、殺虫シート、湿布剤などが挙げられ、使用される作用物質もそれぞれの用途に応じて適宜選択される。

【0029】本発明の作用物質含有高分子ゲルの使用例としては、眼用装着物として使用する場合、眼の炎症等の病変がある際に、抗炎症剤等の薬物を含浸させた本発明の作用物質含有高分子ゲルで作製したソフトコンタクトレンズを眼に装着すれば、コンタクトレンズを装着したまま、または装着することによって眼の治療が行なえる等の効果が期待できる。

【0030】その他の医薬の分野においては、狭心症の治療薬ニトログリセリンの貼り薬、酔い止めの薬スコポラミンの貼り薬等が現在よく知られ、実用に供されてい

る。また、糖尿病、高血圧、更年期障害などの経口投与によっては血中濃度を一定に保つことが難しく、同時に、急激な血中濃度の上昇が患者に危険をもたらすような薬物を、長期に渡り一定濃度で供給できる貼り薬の研究も盛んに行なわれている。

【0031】本発明の作用物質含有高分子ゲルは、上記のような徐放性を期待される薬物を生体に投与するいわゆる「経皮薬」としてきわめて有用である。

【0032】また、家庭内の押入の中等には湿気などによりカビ類が発生しやすく、また、衣類の繊維を食物とする虫も発生しやすい。これらのカビや虫を長期間に渡って防除する手段として、殺菌剤や殺虫剤を浸み込ませたシートが現在市販され、一般に広く使用されるようになった。

【0033】殺菌剤や殺虫剤も空気中に高濃度に存在すると、中毒等ヒトに悪影響をあたえるが、本発明の作用物質含有高分子ゲル中に保持すれば、微量ずつ空気中に放出され、ヒトに対して安全な空気中濃度で殺菌または殺虫効果を長期間に渡って得ることができる。

【0034】本発明の作用物質含有高分子ゲルは、上記のように日常生活においても種々の場面で応用が可能である。

【0035】次に、本発明の作用物質含有高分子ゲルの製造方法を眼用装着物を例にして説明する。本発明の眼用装着物用ハイドロゲルを製造するに際しては、先ず上記のモノマーの混合物に重合開始剤を添加して十分に攪拌し、均質なモノマー混合液とする。

【0036】ここで用いられるラジカル重合開始剤としては、一般的なラジカル重合開始剤として知られているラウロイルパーオキサイド、クメシハイドロパーオキサイド、ベンゾイルパーオキサイド等の過酸化物やアツビスパレロニトリル、アツビスイソブチロニトリル（以下AIBNと略記）が使用できるが、中でもAIBNが好ましい。上記開始剤の使用量としては、モノマー総量に対して $0.02\sim0.5\text{mol}\%$ 程度が好ましい。

【0037】続いて、金属、ガラス、又はプラスチックス等の、所望の形状をした容器に上記混合液を入れ、密閉し、恒温槽等により段階的あるいは連続的に $25\sim120^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で昇温し、 $12\sim120$ 時間で重合を完結させる。重合に際しては、紫外線や可視光線等による光重合法を適用することも可能である。また、上述したモノマー混合液を有機溶剤に混ぜ、溶液重合によることもできる。このときの有機溶剤としては、例えばメタノール、エタノール、アセトン等が好ましい。次に、重合終了後、室温に冷却し、得られた重合物を切削し、その後必要があれば研磨加工して所望の形状とする。なお、このときの所望の形状とは、例えば通常の略コンタクトレンズ形状、それと類似の眼装着可能な形状、フィルム状、又はシート状等が挙げられる。また、例えばほぼコンタクトレンズ形状をした容器等の所望の形状の容

器内で予め前述した重合の操作を行うことにより、切削・研磨加工を行う必要がなくなる。

【0038】次いで、所望の形状とした重合物を水和膨潤させてハイドロゲルとする。この水和膨潤に使用される液体（以下、水和液という）としては、例えば、水、生理食塩水、等張緩衝液等が挙げられる。前記水和液を加温して温度 $40^{\circ}\text{C}\sim100^{\circ}\text{C}$ 、大気圧の条件下で前記重合物を浸漬することにより、速やかに水和膨潤状態にことができる。

【0039】また前記水和膨潤処理により、同時に重合物中に含まれていた残留モノマーを除去することができる。

【0040】次に、予めアニオン性置換基を有する作用物質を溶解させた作用物質溶液を用意し、その作用物質溶液中に前記ハイドロゲルを浸漬することにより、ハイドロゲル中に作用物質を含浸させ、作用物質を吸着保持したハイドロゲルを得る。

【0041】前記作用物質を溶解させるのに用いられる溶媒としては、水、親水性溶媒、及び水と親水性溶媒との混合溶媒があり、親水性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、また水と親水性溶媒との混合溶媒としては、水とアルコールとの混合溶媒及び水とジメチルスルホキシドとの混合溶媒等が挙げられる。

【0042】前記作用物質溶液中に含有される作用物質濃度は、作用物質の有する溶解度、医薬品として薬効を発現するための最小有効濃度、最大安全濃度等により、各々の作用物質毎に適宜決定されるものであるが、 $1.0\times10^{-6}(\text{mol/l})\sim1.0\times10^{-2}(\text{mol/l})$ の濃度が一般的に好ましい。

【0043】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0044】実施例1

容量 50ml のアシブル管にHEMA 23.7 g (0.182 mol)、メチルメタクリレート（以下MMAと略記）2 g (0.02 mol)、ビニルベンジルトリメチルアンモニウム塩（以下QBMと略記）0.42 g (0.002 mol)、EDMA 0.202 g (全モノマーに対して $0.5\text{mol}\%$)、AIBNO. 0.27 g (全モノマーに対して $0.08\text{mol}\%$)を入れ、十分に窒素置換しながら1時間攪拌した。このときモノマー組成比は、F = 0.01である。攪拌終了後、混合物をポリエチレン製の容器（径 15mm 、高さ 17mm ）に入れ、 $50\sim100^{\circ}\text{C}$ で7.2時間重合した。重合体を容器から取り出し、直径 13mm 、厚さ 0.5mm の平円板状に切り出した後、その表面を研磨して平滑な透明平円板を得た。その平円板を 80°C の蒸留水中に2時間浸

漬して水和膨潤させてハイドロゲルとするとともに、ハイドロゲル中の残留モノマーを除去した。蒸留水10m l中作用物質として、クロモグリク酸ナトリウム(以下DSCGと略記)を 5.12 mg ($1 \times 10^{-5}\text{ mol}$)加えて混合攪拌して得られたDSCG水溶液10m l中に前記ハイドロゲルを入れ、25°Cで24時間浸漬してハイドロゲル中にDSCGを吸着させた。次いでDSCGの吸着したハイドロゲルを37°Cの蒸留水50m l中に48時間浸漬することにより、ハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のDSCGを放出させた。

【0045】[重合体の線膨潤率および含水率の測定]乾燥寸法が、直径13mm、厚さ0.5mmの重合体を25°Cの蒸留水中に48時間浸漬(平行膨潤であることは確認済み)し、重合体の水和膨潤前の直径(Dd)、水和膨潤後の直径(Dw)、水和膨潤後の重量(Ww)および再乾燥後の重量(Wd)を測定し、次式から線膨潤率(以下、膨潤率といふ)および含水率を算出した。

$$\text{膨潤率} (\%) = [(D_w - D_d) \times 100] / D_d$$

$$\text{含水率} (\%) = [(W_w - W_d) \times 100] / W_w$$

【0046】[ハイドロゲルに吸着したDSCGの吸着量の測定]前述したように、25°CのDSCGの水溶液($1.0 \times 10^{-3}\text{ (mol/l)}$)10m l中にハイドロゲルを24時間浸漬(平衡吸着であることは確認済)後、ハイドロゲル中に吸着したDSCGの吸着量を測定するために、24時間浸漬後のDSCG水溶液残液(液A)、およびDSCGの吸着したハイドロゲルを蒸留水中48時間浸漬後、ハイドロゲルから放出された遊離のDSCGを含む蒸留水(液B)について、波長239nmにおけるDSCGの吸光度を測定することにより、液A及び液Bの各々のDSCG含有量を定量し、その差を計算して前記のハイドロゲル中のカチオンと結合したDSCGの吸着量を求めた。なお、分光光度計は(株)日立製作所製のU-3210型を使用した。本例のハイドロゲル中のDSCG吸着量は、 $0.218 \times 10^{-4}\text{ (mol/g)}$ であった。

【0047】[DSCGを吸着させたハイドロゲルから放出されるDSCG放出量の経時的变化]前述のようにDSCG吸着量を測定したハイドロゲルを37°Cの生理食塩水20m l中に浸漬した後、その浸漬液を経時的(1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、24時間後、48時間後および72時間後)にサンプリングし、それらについて波長239nmにおけるDSCGの吸光度を測定することにより、浸漬液中のDSCG含有量を定量し、ハイドロゲルから放出されるDSCG放出総量(DSCG累積放出量)を求め、さらに前記DSCG吸着量に対する百分率をハイドロゲル中から放出されるDSCG放出率として示した。

【0048】本例のハイドロゲル中からのDSCG放出率は、下記の通りであった。

経過時間	放出率
1時間後	23.2%
2時間後	31.8%
3時間後	38.4%
4時間後	44.6%
5時間後	49.6%
24時間後	84.0%
48時間後	94.1%
72時間後	97.8%

【0049】実施例2

実施例1と同様にして、HEMA、MMA、QBmおよびEDMAからなるモノマー混合物中にAINを加えラジカル重合し、得られた重合物を水和膨潤させることによりハイドロゲルを得た。モノマー、架橋性モノマーおよびラジカル重合開始剤の量は表1に記した。その後、得られたハイドロゲルに対して実施例1と同様の操作を施し、ハイドロゲル中にDSCGを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のDSCGを放出させた。ハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定およびハイドロゲルから放出されるDSCG放出総量の測定は実施例1と同様に行なった。重合物の膨潤率、含水率測定結果およびハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定結果を表2に示した。また、ハイドロゲルから放出されるDSCG放出率の経時的变化を図1に示した。

【0050】実施例3~4

実施例1と同様にして、HEMA、n-ブチルメタクリレート(以下BMAと略記)、QBmおよびEDMAからなるモノマー混合物中にAINを加えラジカル重合し、得られた重合物を水和膨潤させることにより実施例3~4の各実施例のハイドロゲルを得た。モノマー、架橋性モノマーおよびラジカル重合開始剤の量は表1に記した。その後、得られたハイドロゲルに対して実施例1と同様の操作を施し、各実施例のハイドロゲル中にDSCGを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のDSCGを放出させた。ハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定及びハイドロゲルから放出されるDSCG放出総量の測定は実施例1と同様に行なった。重合物の膨潤率、含水率測定結果およびハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定結果を表2に示した。また、ハイドロゲルから放出されるDSCG放出率の経時的变化を図2に示した。

【0051】実施例5~6

実施例1と同様にして、HEMA、2,2,2-トリフルオロエチルメタクリレート(以下3FEと略記)、QBmおよびEDMAからなるモノマー混合物中にAINを加えラジカル重合し、得られた重合物を水和膨潤させることにより実施例5~6の各実施例のハイドロゲルを得た。モノマー、架橋性モノマーおよびラジカル重合開始剤の量は表1に記した。その後、得られたハイドロ

ゲルに対して実施例1と同様の操作を施し、各実施例のハイドロゲル中にDSCGを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のDSCGを放出させた。ハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定及びハイドロゲルから放出されるDSCG放出総量の測定は実施例1と同様に行なった。重合物の膨潤率、含水率測定結果およびハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定結果を表2に示した。また、ハイドロゲルから放出されるDSCG放出率の経時的变化を図3に示した。

【0052】参考例1

本発明者らの先願である特願平4-293362号明細書の記載に従って、容量50mlのアンプル管に、表1に示すようにHEMA 25.7g (0.198mol)、QBM 0.42g (0.002mol)、EDMA 0.198g (全モノマーに対して0.5mol)

%)、AIBN 0.26g (全モノマーに対して0.08mol 1%)を入れ、十分に窒素置換しながら1時間搅拌した。搅拌終了後実施例1と同様にして参考例1のハイドロゲルを得た。このハイドロゲルに対して実施例1と同様の操作を施し、ハイドロゲル中にDSCGを吸着させ、次いでハイドロゲル中のカチオンと結合していない遊離のDSCGを放出させた。ハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定及びハイドロゲルから放出されるDSCG放出総量の測定は実施例1と同様に行なった。重合物の膨潤率、含水率測定結果およびハイドロゲルに吸着したDSCG吸着量の測定結果を表2に示した。また、ハイドロゲルから放出されるDSCG放出率の経時的变化を図1~3にそれぞれ示した。

【0053】

【表1】

表1 モノマー組成

(実施例)	HEMA (mol)	MMA (mol)	BMA (mol)	3 F E (mol)	Q B m (mol)	E DMA (mol)	A I B N (mol%)	モノマー組成比(F)
1	0.182	0.02	0	0	0.002	0.5	0.08	0.01
2	0.167	0.04	0	0	0.002	0.5	0.08	0.01
3	0.182	0	0.014	0	0.002	0.5	0.08	0.01
4	0.167	0	0.028	0	0.002	0.5	0.08	0.01
5	0.182	0	0	0.012	0.002	0.5	0.08	0.01
6	0.167	0	0	0.024	0.002	0.5	0.08	0.01
1	0.198	0	0	0	0.002	0.5	0.08	0.01

(参考例)

*全モノマー基準のmol%を示す。

表中、HEMAは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(第一モノマー成分)を、MMAは、メチルメタクリレート(第二モノマー成分)を、BMAは、ユーブチルメタクリレート(第三モノマー成分)を、3 F Eは、2, 2-トリフルオロエチルメタクリレート(第二モノマー成分)を、Q B mは、ビニルベンジルトリメチルアンモニウム塩(第三モノマー成分)を、E DMAは、エチレンジアミンテトラカルボン酸ジカルボン酸(架橋性モノマー)を、A I B Nは、アソビスイソブチロニトリル(ラジカル重合開始剤)をそれぞれ示す。

【0054】

【表2】

表2 重合物の膨潤率、含水率およびDSCG吸着量測定結果

	膨潤率 (%)	含水率 (%)	DSCG吸着量 (mol/g-polymer)
(実施例)			
1	17.2	34.5	0.228×10^{-4}
2	14.3	30.1	0.219×10^{-4}
3	15.2	31.1	0.254×10^{-4}
4	11.1	25.4	0.191×10^{-4}
5	15.5	32.0	0.245×10^{-4}
6	12.1	25.7	0.191×10^{-4}
(参考例)			
1	21.1	39.1	0.198×10^{-4}

表中、DSCGは、クロモグリク酸ナトリウム(作用物質)を示す。

表2に示すように、参考例1に比較して、実施例1~6の各例のハイドロゲルはいずれも膨潤率および含水率は低下しているにも拘らず、DSCG吸着量にはほとんど差がないことがわかる。参考例1のハイドロゲルからは、図1~3の放出率曲線が示すように、24時間でハイドロゲル中に吸着されていたDSCGのほとんどが放出された。これに対し、実施例1~6では、いずれも2時間程度の長時間にわたるきわめて顕著な徐放性を示した。

【0055】これは、ハイドロゲル中にR(M)Aを導入したことにより、ハイドロゲル中のDSCGの拡散速度がおさえられ、図1~3に示すような顕著な徐放性が得られたものである。

【0056】

【発明の効果】本発明によれば、アニオン性官能基を有する作用物質をハイドロゲル内部に強く保持し、ハイドロゲルの膨潤率および含水率を調節することにより顕著な徐放性効果を奏することが可能であり、かつ所望する

形状に極めて容易に成形することが可能な作用物質含有高分子ゲルを得ることができる。従って、本発明の作用物質含有高分子ゲルは、種々の薬物送達システム(DDS)、殺菌シート、殺虫シート、湿布剤がなどに好ましく用いられるが、特に眼用装着物、例えばソフトコンタクトレンズや眼粘膜適用のDDSとして好ましく用いられる。

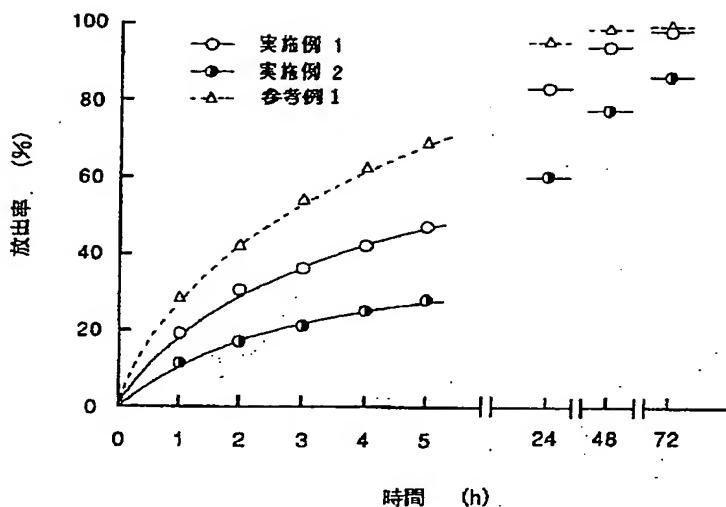
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1~2、および参考例1で得られたハイドロゲルから放出されるDSCG放出率の経時的变化の比較図。

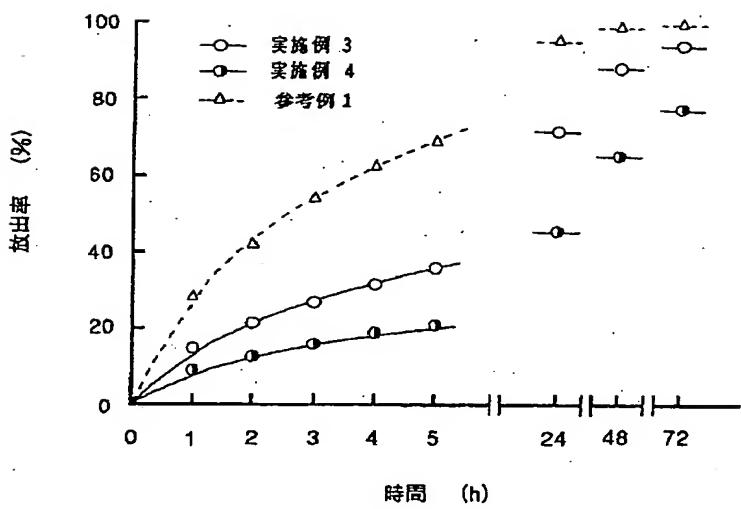
【図2】実施例3~4、および参考例1で得られたハイドロゲルから放出されるDSCG放出率の経時的变化の比較図。

【図3】実施例5~6、および参考例1で得られたハイドロゲルから放出されるDSCG放出率の経時的变化の比較図。

【図1】



【図2】



【図3】

